

## **HIPÒTESI DE TREBALL.**

L'angiogènesi al melanoma maligne està influenciada per factors autocrins i paracrins, entre els que es troba el Factor de Creixement de l'Endoteli Vascular (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF). La influència del VEGF és especialment significativa a les primeres fases del desenvolupament tumoral.

La modificació de l'equilibri angiogènic actuant sobre el VEGF podria condicionar un canvi significatiu al creixement tumoral i la seva capacitat metastàtica. L'expressió augmentada del factor al melanoma maligne afavoriria una major agressivitat tumoral, i la seva menor expressió podria esdevenir en una inhibició del desenvolupament tumoral en les seves diferents fases, constituint una potencial eina terapèutica.

**OBJECTIUS CONCRETS.**

*Objectiu 1er.-* Valorar i quantificar l'expressió de VEGF en una sèrie de melanomes malignes primaris cutanis humans de baix risc (Breslow  $\leq 1$  mm) en dos moments evolutius diferents del desenvolupament tumoral: la fase radial i la fase vertical.

*1.1.-* Relacionar l'expressió de VEGF amb l'estadi histològic i el grau d'angiogènesi.

*1.2.-* Valorar l'expressió de VEGF a proliferacions melanocítiques benignes, i malignes en les diferents fases del desenvolupament tumoral, des de la fase radial fins a les metàstasis.

*Objectiu 2on.-* Valorar el creixement tumoral i l'angiogènesi als tumors desenvolupats en ratolins atímics inoculats ortotòpicament amb les línies de melanoma humà A375P i A375MM, coinjectades o no amb Matrigel.

*2.1.-* Demostrar l'expressió de VEGF en aquests tumors.

*2.2.-* Relacionar el grau d'expressió de VEGF amb la coinjecció amb Matrigel, amb el tipus de línia emprada i amb l'estadi de desenvolupament tumoral.

*Objectiu 3er.-* Avaluar la influència de la modificació genètica de l'expressió de VEGF, mitjançant la transfecció del cDNA del VEGF en sentit i antisentit a les línies de melanoma humà A375P i A375MM, als tumors desenvolupats a ratolins atímics a partir de la injecció ortotòpica d'ambdues línies així modificades.

*3.1.-* Sobre el volum tumoral als primers estadis de desenvolupament tumoral.

*3.2.-* Sobre la vascularització als primers estadis de desenvolupament tumoral.

*3.3.-* Sobre l'evolució del creixement dels tumors desenvolupats.

*3.4.-* Sobre la supervivència dels ratolins.